

Translation

Rec'd PCT/PTO 11 FEB 2005
PCT/JP2002/011815

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/524263

| | | |
|--|---|--------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference PH-1502-PCT | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP02/11815 | International filing date (day/month/year) 13 November 2002 (13.11.02) | Priority date (day/month/year) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/68, C12N 15/09, C12M 1/00 | | |
| Applicant HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION | | |

| |
|--|
| 1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. |
| 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets. |
| 3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application |

| | |
|---|--|
| Date of submission of the demand 13 November 2002 (13.11.02) | Date of completion of this report 17 June 2003 (17.06.2003) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP02/11815

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-23, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 2-5,7-10,13,16,17,19,20, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1,6,11,12,14,15,18, filed with the letter of 07 May 2003 (07.05.2003)
- ☒ the drawings:
 pages 1-9, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
 pages 1,2, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP02/11815

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-20 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-20 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-20 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: WO 97/05286 A1 (Yale University) February 13, 1997, page 11, lines 6 to 27 & JP 10-509329 A

Document 2: WO 96/17082 A1 (E. I. Du Pont de Nemours and Company) June 6, 1996, Examples & JP 10-509594 & EP 804618 A1 & US 5955276 A

Claims 1-20

Documents 1 and 2 describe methods for amplifying and detecting nucleic acids by mixing a primer labeled with a radioactive isotope and an unlabeled primer in ratios of 1:4 or 1:5. This examination finds that using another labeling method such as a fluorescent label, changing the mix ratio in consideration of the detection range of the instruments, and providing a means to the nucleic acid amplifier for mixing the labeled primer and unlabeled primer for the purpose of using a mixture of labeled primer and unlabeled primer are all items that can be performed as needed by persons skilled in the art. Moreover, this examination finds no particularly outstanding effect that could not be predicted by persons skilled in the art is provided thereby. As a result, based on the descriptions in documents 1 and 2, the inventions of the above claims lack an inventive step.

Rec'd PCT/PTO 11 FEB 2005

10/524263

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

REC'D 04 JUL 2003

W O P C T

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

| | | |
|--|---|----------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 PH-1502-PCT | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPO2/11815 | 国際出願日 (日.月.年) 13.11.02 | 優先日 (日.月.年) |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ C12Q1/68, C12N15/09, C12M1/00 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 株式会社 日立ハイテクノロジーズ | | |

| |
|--|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条)の規定に従い送付する。 |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。 <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で <u>5</u> ページである。 |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |

| | | | |
|--|-----------------------------|-----|------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 13.11.02 | 国際予備審査報告を作成した日 17.06.03 | | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 伏見 邦彦 印 | 4 B | 9838 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3448 | | | |

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-23 ページ、
明細書 第 _____ ページ、
明細書 第 _____ ページ、

出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
_____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 2-5, 7-10, 13, 16, 17, 19, 20 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 _____ 項、
請求の範囲 第 1, 6, 11, 12, 14, 15, 18 項、

出願時に提出されたもの
PCT19条の規定に基づき補正されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
07.05.03 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1-9 ~~ページ~~図、
図面 第 _____ ページ/図、
図面 第 _____ ページ/図、

出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
_____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 明細書の配列表の部分 第 1, 2 ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、

出願時に提出されたもの
国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
_____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-20

請求の範囲

有
無

進歩性(IS)

請求の範囲

1-20

請求の範囲

有
無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-20

請求の範囲

有
無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO 97/05286 A1(YALE UNIVERSITY)
1997.02.13P.11 L.6-L.27
&JP 10-509329 A文献2: WO 96/17082 A1(E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY)
1996.06.06

Example

&JP 10-509594 A &EP 804618 A1 &US 5955276 A

請求の範囲1-20

文献1及び文献2には、放射性同位体による標識プライマーと非標識プライマーとを1:4あるいは1:5で混合して核酸の増幅及び検出を行う方法が記載されており、蛍光標識等の他の標識に適用すること、機器の検出範囲を考慮して混合比率を変えること、標識プライマーと非標識プライマーの混合物を用いるために標識プライマーと非標識プライマーとの混合手段を核酸増幅装置に設けること、はいずれも当業者が適宜なし得る範囲の事項であると認められ、そのことにより予測される以上の格別の効果が奏されるものとも認められない。したがって、上記請求の範囲に記載された発明は文献1、2により進歩性を有さない。

請求の範囲

1. (補正後)

少なくとも以下のオリゴマーの混合物、標的核酸を有する核酸、及び増幅試薬を用い、該標的核酸に関連する配列を含む生成核酸を生産する核酸増幅方法；

標的核酸に含まれる任意の特定配列とハイブリダイズでき、発光体で標識された、又は修飾基を付加されたオリゴマーA；

前記特定配列とハイブリダイズでき、オリゴマーAと同じ物質で標識されていない、又はオリゴマーAに付加された前記修飾基を付加されていないオリゴマーB。

2.

前記オリゴマーAと前記オリゴマーBの混合比率が1 : 1 ~ 1 : 10000である請求項1記載の核酸増幅方法。

3.

前記オリゴマーAと前記オリゴマーBの混合比率が1 : 10 ~ 1 : 5000である請求項2記載の核酸増幅方法。

4.

前記発光体が蛍光物質、又は化学発光物質である請求項1記載の核酸増幅方法。

5.

前記修飾基を付加されたオリゴマーAが、ビオチン化、リン酸化、アミノ化、ジゴキシゲニン化、又はチオール化されたオリゴマーである請求項1記載の核酸増幅方法。

6. (補正後)

以下のオリゴマーを含む、標的核酸に関連する配列を含む生成核酸を生産できるオリゴマーのキット；

標的核酸に含まれる任意の特定配列とハイブリダイズでき、発光体により標識され、又は修飾基を付加されたオリゴマーA；

前記特定配列とハイブリダイズでき、オリゴマーAを標識する前記発光体により標識されておらず、又はオリゴマーAに付加された前記修飾基を付加されていないオリゴマーB。

7.

前記オリゴマーAと前記オリゴマーBの存在比率が1：1～1：10000である請求項6記載のオリゴマーのキット。

8.

前記オリゴマーAと前記オリゴマーBの存在比率が1：10～1：500である請求項7記載のオリゴマーのキット。

9.

前記発光体が、蛍光物質又は化学発光物質である請求項6記載のオリゴマーのキット。

10.

前記修飾基を付加されたオリゴマーAが、ビオチン化、リン酸化、アミノ化、ジゴキシゲニン化、又はチオール化されたオリゴマーである請求項6記載のオリゴマーのキット。

11. (補正後)

以下の工程を含む、核酸の分析方法；

少なくとも以下のオリゴマーの混合物、標的核酸を有する核酸、及び増幅試薬を用いて、該標的核酸に関連する配列を含む生成核酸を生産する増幅工程；

(A) 標的核酸に含まれる任意の特定配列とハイブリダイズでき、発光体により標識され、又は修飾基を付加されたオリゴマーA；

(B) 前記特定配列とハイブリダイズでき、オリゴマーAを標識する前記発光体により標識されておらず、又はオリゴマーAに付加された前記修飾基を付加されていないオリゴマーB；

オリゴマーAが前記修飾基を付加されている場合、該修飾基に発光体を結合する結合工程；

前記発光体を検出する検出工程。

1 2. (補正後)

請求項1 1記載の分析方法であって、以下の工程を含む方法；

検出された発光体の量に基づいて、生成核酸の量を算出する演算工程。

1 3.

請求項1 2記載の分析方法であって、前記演算工程が、前記オリゴマーAと前記オリゴマーBの混合比率に基づいて、生成核酸の量を算出する方法。

1 4. (補正後)

請求項1 1記載の分析方法であって、前記増幅工程終了時若しくは前記結合工程終了時の生成核酸を含む反応液中の発光体で標識された標的核酸の濃度が、前記検出工程で用いる検出装置の測定可能範囲である方法。

15. (補正後)

以下の構成を含む、標的核酸に関連する配列を含む生成核酸の生産装置；

標的核酸に含まれる任意の特定配列とハイブリダイズでき、発光体により標識され、又は修飾基を付加されたオリゴマーAを保持する保持容器A；

前記特定配列とハイブリダイズでき、オリゴマーAを標識する前記発光体により標識されておらず、又はオリゴマーAに付加された前記修飾基を付加されていないオリゴマーBを保持する保持容器B；

少なくとも前記オリゴマーA、前記オリゴマーB、増幅試薬、及び標的核酸有する核酸を含む水溶液を保持できる核酸増幅容器；

前記核酸増幅容器に、所定量の前記オリゴマーAと所定量の前記オリゴマーBを供給する供給機構。

16.

前記供給機構の供給する前記オリゴマーAと前記オリゴマーBの供給比率が1：1～1：10000である請求項15記載の生産装置。

17.

前記供給機構の供給する前記オリゴマーAと前記オリゴマーBの供給比率が1：10～1：500である請求項16記載の生産装置。

18. (補正後)

以下の構成を含む、標的核酸を検出する核酸分析装置；

以下のオリゴマー、増幅試薬、及び前記標的核酸を含む核酸を保持でき、前記標的核酸に関連する配列を含む生成核酸を生産できる核酸増幅容器；

(A) 標的核酸に含まれる任意の特定配列とハイブリダイズでき、発

光体により標識され、又は修飾基を付加されたオリゴマー A ;

(B) 前記特定配列とハイブリダイズでき、オリゴマー A を標識する前記発光体により標識されておらず、又はオリゴマー A に付加された前記修飾基を付加されていないオリゴマー B ;

前記発光体、又は前記修飾基と結合した発光体を検出する検出機構。

19. 以下の構成を含む、請求項 18 記載の核酸分析装置 ;

検出された発光体の量に基づいて算出された前記生成核酸の量に依存する情報を表示する表示機構。

20.

請求項 19 記載の核酸分析装置であって、前記表示機構が、オリゴマー A とオリゴマー B の混合率に基づいて、前記生成核酸の量を算出する装置。